



Centro Universitário de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde

## **Genética do câncer**

**Aline Rodrigues Amorim**

Brasília – 2002

Centro Universitário de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Licenciatura em Ciências Biológicas

## **Genética do Câncer**

**Aline Rodrigues Amorim**

Monografia apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientação: Cláudio Henrique Cerri e Silva (FACS-UniCEUB)

Brasília – 2002

## **Sumário**

<b>1. Introdução</b>	<b>01</b>
<b>2. Características das células cancerosas</b>	<b>04</b>
<b>3. Mecanismos que determinam aumento da formação de células</b>	<b>05</b>
<b>4. Crescimento do tumor</b>	<b>06</b>
<b>5. Fases de desenvolvimento do tumor</b>	<b>07</b>
<b>6. Fatores oncogênicos</b>	<b>08</b>
<b>7. Causas do câncer</b>	<b>09</b>
<b>8. Tipos de fatores oncogênicos</b>	<b>10</b>
<b>9. Genes do câncer</b>	<b>13</b>
<b>10. Principais classes de genes do câncer</b>	<b>14</b>
<b>11. Identificação de genes de câncer herdados</b>	<b>20</b>
<b>12. Mecanismos de ativação dos proto-oncogenes</b>	<b>25</b>
<b>13. Neoplasias de herança monogênica</b>	<b>26</b>
<b>14. Neoplasias de herança multifatorial</b>	<b>27</b>
<b>15. Neoplasias e alterações cromossômicas</b>	<b>28</b>
<b>16. Neoplasia e vírus</b>	<b>29</b>
<b>17. Sistemas de defesa do organismo humano</b>	<b>30</b>
<b>18. Considerações finais</b>	<b>34</b>
<b>19. Referências Bibliográficas</b>	<b>36</b>

## ***Aprendi...***

*... que não posso fazer que alguém me ame, mas somente converter-me em alguém a quem se possa amar... O resto depende dos outros.*

*... que não posso fazer que alguém me ame, mas somente converter-me em alguém a quem se possa amar... O resto depende dos outros.*

*... que por mais que eu me preocupe com os outros , muitos deles não se preocuparão comigo...*

*... que se pode levar anos para construir a confiança, e unicamente segundos para destruí-las ...*

*... que o que verdadeiramente conta na vida não são as coisas, mas as pessoas que tenho ao meu redor ...*

*... que não devo comparar-me ao melhor que fazem os demais, mas com o melhor que eu posso fazer ...*

*... que há coisas que posso fazer num momento que causam dor durante toda uma vida ...*

*... que é importante praticar para me transformar na pessoa que quero ser ...*

*... que é muitíssimo mais fácil resistir do que pensar ... E mais satisfatório pensar para resistir ...*

*... que sempre devo despedir-me das pessoas que amo com palavras amorosas ; poderá ser a última vez que as vejo ...*

*... que posso chegar muito mais longe do que pensei ser possível.*

*... que sou responsável por aquilo que faço , qualquer que seja o sentimento que tenho.*

*... que, ou eu controlo minhas atitudes, ou elas me controlarão...*

*... que o dinheiro é um péssimo indicador de algo ou de alguém.*

*... que por mais apaixonado que seja em relação a um princípio, a paixão se desvanece e algo mais deve tomar o seu lugar.*

Dedico esta monografia, a Deus que sempre esteve presente ao longo do caminho, a minha mãe que sempre esteve do meu lado nos momento em que precisei.

## **Agradecimentos**

Ao longo destes quatro anos de faculdade muitas pessoas me incentivaram a concluir mais esta etapa na minha caminhada, e estas merecem ser lembradas com sinceros agradecimentos.

Primeiramente, agradeço a Deus, que em todos os momentos me iluminou para que tivesse o discernimento de seguir pelo melhor caminho;

Aos meus pais, Amorim e Juracy, que me apoiaram e me incentivaram nos momentos de dúvidas e fraqueza;

Aos meus irmãos, Leonardo, que sempre foi um grande companheiro, e Juliana, que me animou nos momentos difíceis;

Ao meu namorado, Leandro, que faz parte da minha história e sempre me apoiou com grandes demonstrações de carinho e compreensão;

Aos meus tios e amigos, Pedro e Luciana, que torceram por mim mesmo distante;

Aos mestres, que dizer apenas obrigado é muito pouco para expressar tudo o que desejo;

Aos colegas, Araken, Érika, Graziela, Kátia, Kelly, Rosa e outros, com os quais enfrentei todos os obstáculos e decepções, mas que me acompanharam nesta jornada;

Enfim, são muitos aqueles a quem devo dizer ‘muito obrigada’, que compartilharam de meus ideais e os alimentaram, incentivando-me a progredir e contribuíram de alguma maneira neste momento da minha vida.

A todos  
Muito Obrigada.

## Resumo

Atualmente, evidências mostram que mais da metade da população apresentará câncer invasivo em algum momento de sua vida. O câncer é o resultado de uma falha no crescimento regulado das células, causando, inicialmente, uma neoplasia ou tumor. A neoplasia maligna distingue-se da benigna por invadir os tecidos vizinhos e metastizar para locais distantes no corpo. Alguns cânceres podem ser causados por genes mutantes, por aberrações cromossômicas, por fatores ambientais, além da predisposição hereditária. A alteração inicial de uma célula normal para uma forma neoplásica envolve uma cascata de eventos iniciados por uma mutação somática, que pode ocorrer a partir da mutação ou deleção em um *locus*. Em outros casos envolve oncogenes, onde a sequência de DNA da célula normal é denominada proto-oncogene. Uma mutação alterando uma única base pode transformar em uma sequência oncogênica. Um vírus de uma determinada classe pode adquirir uma sequência oncogênica da célula hospedeira e incorporá-la no seu genoma, tornando-se oncogênico. Mas, pesquisas já estão sendo realizadas com a finalidade de desenvolver uma vacina para combater as células do câncer.

Palavras-chave: Genética, Câncer e Oncogenes.

## 1. Introdução

As doenças genéticas das células somáticas originam-se apenas em células específicas. O câncer é um tipo de doença cuja malignização resulta freqüentemente de mutações em genes que controlam a multiplicação celular. Todo o câncer humano resulta de mutações no DNA, tornando-o uma doença genética comum (Borges-Osório & Robinson 2001).

As células normais apresentam uma precisão na regulação de seu crescimento. Durante o desenvolvimento, aumentam até um tamanho adequado e depois param de crescer. Alguns epitélios, como a pele, mantêm-se em equilíbrio dinâmico, substituindo células mortas por células novas, resultantes de divisão celular da membrana basal (Borges-Osório & Robinson 2001).

Algumas células podem escapar desse processo regulatório, crescendo e se dividindo descontroladamente. A passagem para esse crescimento desregulado chama-se **neoplasia**. Segundo Willis, “neoplasia é a massa anormal de tecidos, cujo crescimento excede aquele dos tecidos normais e não está coordenado com ele, persistindo da mesma maneira excessiva após o término do estímulo que induziu a alteração”; o conjunto de células resultantes, que se encontram fora do padrão normal de divisão celular do tecido originário é denominado **neoplasma** ou **tumor** (Borges-Osório & Robinson 2001).

Os tumores são classificados em **benignos** ou **malignos**. Os **benignos** são autolimitantes, não se propagam entre os tecidos adjacentes, não formam metástases, mas podem causar problemas por pressão mecânica.

Os tumores **malignos** apresentam crescimento ilimitado, podem se propagar para tecidos vizinhos e por metástases, ou seja, algumas células neoplásicas entram na corrente sanguínea ou na linfática e atingem outros órgãos, podendo desencadear um novo foco tumoral. A capacidade de migrar e invadir outros tecidos (metástase) e de drenar nutrientes resulta na caquexia (emagrecimento exagerado), perda de funções vitais dos tecidos invadidos e na morte dos indivíduos. O processo de transformação de uma célula normal em tumoral ou maligna é lento, gradual e cumulativo, e podem sofrer a influência de

fatores ambientais quando associados a fatores herdados (Borges-Osório & Robinson 2001).

A regulação do crescimento celular é ocasionado por substâncias que incluem fatores de crescimento que transmitem sinais de uma célula para outra, receptores específicos para fatores de crescimento, moléculas de transdução de sinal que ativam uma cascata de reações de fosforilação dentro da célula e fatores de transcrição nuclear. A célula interpreta vários sinais que recebe do ambiente e decide se continua crescendo e se multiplicando, ou pára de crescer e se diferencia, após o aparecimento dos sinais.

As mutações podem ocorrer em qualquer uma das etapas de crescimento e diferenciação celular. O acúmulo destas mutações é que pode resultar na desregulação progressiva do crescimento e originar uma célula tumoral.

Os genes do câncer foram classificados em três categorias: os genes supressores tumorais, os oncogenes e os que participam do reparo do DNA.

Os produtos dos genes supressores tumorais suprimem a formação de tumores controlando o crescimento celular. As mutações de perda de função resultam na inativação do supressor tumoral e levam a proliferação celular descontrolada. Como o principal papel do gene supressor tumoral é prevenir a formação do tumor, pode-se desenvolver terapias médicas voltadas para a prevenção e o tratamento de tumores. Algumas proteínas já foram identificadas e atuam como repressoras da divisão celular e são codificadas pelos genes supressores tumorais.

Os proto-oncogenes codificam proteínas reguladoras essenciais para a proliferação celular normal, controlando o crescimento e a diferenciação celular, e quando mutados originam os oncogenes. Ao relacionarmos o câncer com a desregulação dos genes envolvidos no controle da proliferação celular, para designar a doença, utilizamos a palavra ‘neoplasia’ com o significado de crescimento novo e ‘tumor’ que quer dizer crescimento de massa.

O processo de malignização de uma célula normal tem origem na ativação de oncogenes e/ou na inativação de genes supressores de tumor. As proteínas que induzem a proliferação celular são codificadas por proto-oncogenes. Tais genes só



são expressos em certos momentos do desenvolvimento do indivíduo, mas podem sofrer mutações que os tornam ativos; nesse caso passam a ser oncogenes.

Uma possibilidade de rompimento do crescimento celular normal seria a superexpressão de um gene; verificou-se que o gene *c-src* expresso em pequenas quantidades em células normais e em maior quantidade em células tumorais.

Esses proto-oncogenes podem se transformar em oncogenes por uma mutação na sequência do DNA, pela transferência (translocação) do gene para outro local do genoma ou amplificação do gene.

A maioria dos oncogenes atua em mutação de ganho de função que levam a desregulação do controle do ciclo celular. Essas mutações são somáticas e levam a cânceres esporádicos.

Nos genes de reparo do DNA os defeitos herdados levam uma alta frequência de mutações somáticas, que ao afetarem as vias que regulam a proliferação celular, ocasionando o surgimento do tumor.

A denominação dos tumores deriva dos tecidos que os originam. Os principais tipos de tumores são os **carcinomas** (tecido epitelial), **sarcomas** (tecido conjuntivo), **linfomas** (tecido linfático), **gliomas** (células gliais do sistema nervoso central) e **leucemias** (hematopoiéticos) (Borges-Osório & Robinson 2001).

## **2. Características das células cancerosas**

As células cancerosas apresentam várias características que as diferenciam das normais, tais como: crescimento e multiplicação descontrolados; alterações morfológicas, apresentam-se mais arredondadas por serem menos adesivas às células normais circundantes e por sua membrana celular ser mais fluida e permitir fluxo de diferentes substâncias; perda da inibição por contato (característica das células normais que ao se tocarem param de se reproduzir), levando a formação de várias camadas celulares; perda de afinidade celular específica (adesão preferencial entre células que possuem características semelhantes); propriedades imunológicas diferentes, com a presença de antígenos específicos tumorais na membrana celular; dediferenciação, ou seja, as células cancerosas são menos especializadas do que o tipo normal da qual se originam; invasividade, propriedade que as células malignas possuem de invadirem qualquer espaço disponível, prendendo-se as membranas basais, onde secretam substâncias químicas que cortam caminho por intermédio do tecido normal; maior e mais rápida captação de glicose do que as células normais; utilização de metabolismo anaeróbico, apresentando glicólise acelerada e secreção de grande quantidade de ácido láctico; e citoplasma indiferenciado, com organelas mal-desenvolvidas, mudanças degenerativas freqüentes e presença de inclusões citoplasmáticas (Borges-Osório & Robinson 2001).

A maioria dos tumores origina-se de uma só célula (origem monoclonal), indicando uma base mutacional para o câncer, para que o tumor se desenvolva é necessário que primeiramente cada célula tenha uma mutação somática inicial; escape ao controle regulatório; multiplique-se rapidamente e o conjunto de células mutante formará o tumor, cujas células são todas descendentes da célula original (Borges-Osório & Robinson 2001).

De acordo com os aspectos genéticos do câncer humano, pode-se fazer algumas generalizações, ou seja, alguns tipos de câncer podem ter herança mendeliana; existe uma pré-disposição familiar ao câncer sem indicações de uma transmissão monogênica e uma forte associação entre vários tipos de câncer e anomalias cromossômicas; alguns tipos de câncer estão associados a reparo

defeituoso do DNA; os fatores genéticos parecem ter maior importância etiológica em pacientes com doença bilateral e de aparecimento precoce do que em pacientes com câncer unilateral e de surgimento tardio; há muitos fatores ambientais predisponentes ao câncer: as radiações, alguns vírus e substâncias químicas consideradas carcinogênicas (Borges-Osório & Robinson 2001).

### 3. Mecanismo que determinam aumento da formação de células

As perturbações no aumento da formação de células, determinado pela formação e eliminação de células, podem ocorrer apartir do momento que a formação celular seja maior que a eliminação, ou seja, o número de células da população total está aumentando, fazendo com que a massa tecidual aumente, ultrapassando os limites normais, desencadeando a formação do tumor (Douglas 2000).

Quando o fator formação de células ( $F_c$ ) se exagera, perturba-se o equilíbrio no sentido que  $F_c$  é maior que a eliminação de células ( $E_c$ ). Como o fator principal da maior produção de células haveria **acelerada proliferação** celular do compartimento progenitor ( $G_1$ ), de modo que o **tempo de geração** (duração do ciclo celular) estaria encurtado nos tumores, resultando na formação de um número maior de células na unidade de tempo ( $F_c$  maior). No tumor, o **ciclo celular é mais prolongado** que o ciclo celular normal, e o tempo de geração é alongado. As células tumorais não proliferam mais rápido que as células normais, e sim mais lentamente, portanto, outros parâmetros devem ser observados. O **índice mitótico diário** (número de mitoses por dia ou índice de timidina) é maior nos tumores do que nos tecidos normais. Com isso, a **fração de crescimento** está aumentando no tumor (Douglas 2000).

Portanto a fração de crescimento se daria da seguinte forma:

$$FC = \frac{G_1}{G_1 + G_2} \times 100$$

#### 4. Crescimento do tumor

Estudos cinéticos mostram que o crescimento de um tumor é muito mais complexo, levando em consideração que o aumento da fração proliferativa ou de crescimento não é suficiente para explicar a alta taxa de crescimento do tumor. O crescimento tumoral expressa-se melhor em função da **raiz cúbica do número de células tumorais**:

$$y = \sqrt[3]{N}$$

O padrão de crescimento inicial é aproximadamente de tipo exponencial, e logo após, segue uma velocidade consonante com a raiz cúbica da população celular; mas, a primeira parte predomina em alguns tumores ascíticos, enquanto a segunda é mais freqüente em tumores sólidos. As equações foram resumidas por Mendelsohn na equação diferencial:

$$\frac{dN}{dt} = kN^b$$

Onde: N = número de células

t = tempo dado

k = constante de crescimento

A expressão acima representa a velocidade de crescimento de uma população celular, num determinado instante (Douglas 2000).

A maior parte dos tumores sólidos têm uma população não proliferativa, pois existem fatores de eliminação de células que devem ser considerados no crescimento efetivo do tumor. As perdas celulares podem ocorrer de diversas maneiras: migração celular, necrose, descamação, formação de metástase e fatores de destruição celular, ocasionados por mecanismos imunológicos, além da apoptose (Douglas 2000).

## 5. Fases de desenvolvimento do tumor

As células possuem um ciclo onde se multiplicam, crescem, diferenciam-se e morrem, cumprindo um controle genético e um sistema complexo de sinais bioquímicos. Esse controle genético é desempenhado por duas classes de genes específicos: os **proto-oncogenes** e os **genes supressores de tumor**. Os sinais bioquímicos que as células recebem, processam e interpretam, com a finalidade de continuarem ou não se multiplicando, diferenciam-se devido a diversos fatores:

- (a) **Fatores de crescimento:** transmitem sinais de uma célula para outra;
- (b) **Receptores de fatores de crescimento:** localizam-se na superfície da célula e quando ativados iniciam o processo de **transdução de sinal** (emissão de moléculas que desencadeiam uma série de reações de fosforilação no interior da célula, enviando mensagens ao núcleo);
- (c) **Fatores de transcrição nuclear:** regulam a atividade dos genes controladores do crescimento e proliferação celulares e interagem com os eventos da transdução de sinais (Douglas 2000).

Quando uma célula começa a se multiplicar descontroladamente, ao invés de seguir o seu padrão de diferenciação, pode dar início a uma futura linhagem tumoral. As células de um tumor descendem de uma célula ancestral comum que iniciou um programa de reprodução inadequada, muito antes que o tumor se tornasse palpável. O aparecimento de uma célula maligna se dá a partir de uma série progressiva de eventos, pelo acúmulo de mutações nos genes responsáveis pelo crescimento e a diferenciação celular (Douglas 2000).

O surgimento de um tumor maligno no tecido epitelial, pode seguir os seguintes passos:

- (a) Célula geneticamente alterada – o desenvolvimento do tumor começa quando uma população normal sofre uma mutação gênica que aumenta sua capacidade de proliferação;
- (b) Hiperplasia – a célula alterada e suas descendentes continuam aparentemente normais, mas se reproduzindo aceleradamente, caracterizando a

hiperplasia. Após alguns anos, uma em um milhão dessas células sofre outra mutação levando à perda do controle do crescimento celular;

(c) Displasia – além da proliferação, as descendentes dessa célula parecem anormais em forma e orientação;

(d) Câncer *in situ* – as células mais afetadas tornam-se mais anormais quanto ao crescimento e a aparência. É denominado câncer *in situ*, o tumor que não ultrapassou ainda suas fronteiras podendo permanecer contido indefinidamente; entretanto algumas células podem sofrer mutações adicionais;

(e) Câncer invasivo – as alterações genéticas permitem que o tumor invada os tecidos subjacentes e se espalhem nos vasos sanguíneos ou linfáticos, tornando-se a massa tumoral maligna;

(f) O tumor maligno, ao contrário do benigno, cresce irregularmente, emitindo tentáculos em todas as direções e, através das correntes sanguíneas e linfáticas, estabelecem-se em outros locais, formando metástases, que causam a desorganização de órgãos vitais e levam à morte do indivíduo. Nos novos locais, as células malignas secretam substâncias químicas que contribuem para a produção de novos vasos sanguíneos para nutri-las (Douglas 2000).

A causa básica do câncer é a mutação em genes específicos. Geralmente várias mutações se acumulam durante anos até que uma célula perca um número considerável de mecanismos de controle de crescimento e inicie um tumor. Se o dano ocorrer em células germinativas, uma forma alterada desses genes pode ser transmitida à prole, predispondo-a ao câncer (Douglas 2000).

## 6. Fatores oncogênicos

Os fatores oncogênicos agem na tumorigênese de forma complexa tanto ao nível da formação, como de eliminação de células. O fator oncogênico age como **fator indutor**, ou seja, como inibidor da repressão de DNA, sendo que o DNA liberado determina a síntese reprimida de RNA e proteínas (Douglas 2000).

Os fatores oncogênicos podem estimular a proliferação celular por incremento da fração de crescimento, levando a formação de um tumor de caráter **benigno**. Denomina-se tumor benigno, aquele que não compromete a integridade

biológica do organismo, não produz alterações metabólicas que altere a unidade e a homeostase biológica, ou seja, aumento da população celular, em que as células mantêm as características originárias, sem que se apresentem fenômenos de diferenciação celular. Alguns tumores benignos podem malignizar-se, ou seja, comprometer a homeostase do metabolismo do organismo: são os **tumores condicionalmente benignos**. Existe também um outro grupo de tumores benignos, constituído por aqueles cuja evolução não altera o estado do indivíduo, apesar de sua localização poder afetar funções vitais (Douglas 2000).

Além dos fatores oncogênicos alterarem a homeostase da população celular, determinam uma síntese de RNA e proteínas diferentes daqueles das células normais, ou seja, transformam-se num **agente celular estranho** à unidade populacional desse organismo. Esta célula neoplásica é diferente da tradicional. Portanto, altera o metabolismo do organismo podendo levar à morte, caracterizando um **tumor maligno** (Douglas 2000).

## 7. Causas do câncer

### • Considerações genéticas

As alterações genéticas dos sistemas reguladores celulares são a base primária da **carcinogênese** (desenvolvimento do câncer). Em animais modelo, geralmente ratos, podemos criar câncer danificando genes específicos. Nos sistemas de cultura de células, pode-se reverter um fenótipo de câncer introduzindo cópias normais dos genes danificados, na célula. A maioria dos eventos genéticos causadores de câncer, ocorre nos tecidos somáticos durante a vida. A frequência desses eventos pode ser alterado pela exposição a mutagênicos, ligando-se a agentes causadores de câncer, ou seja, **carcinógenos ambientais** (Jorde *et al* 2000).

Como estes eventos genéticos ocorrem nas células somáticas, não são transmitidos para futuras gerações. Apesar de serem eventos **genéticos**, não são **herdados** (Jorde *et al* 2000).

Quando as mutações que predisõem ao câncer ocorrem em células germinativas, genes causadores de câncer são transmitidos de uma geração para a seguinte, produzindo famílias com alta frequência de cânceres específicos (Jorde *et al* 2000).

Em geral, as mutações de genes específicos se acumulam em células somáticas e com o passar dos anos perdem um número essencial de mecanismos de controle de crescimento, iniciando a formação do tumor. Mas se os danos forem nas células da linhagem germinativa, a forma alterada de um desses genes pode ser transmitida às gerações seguintes, e predispor-la ao câncer. O risco de câncer nestes indivíduos se dá devido ao fato de que cada uma das células já possui a primeira etapa, das diversas do câncer (Jorde *et al* 2000).

- **Considerações ambientais**

A frequência e conseqüências das mutações podem ser alteradas por fatores ambientais. A interação de genes com o ambiente é que determina a carcinogênese.

Vários agentes ambientais com propriedades carcinogênicas foram identificados. Por exemplo, o fumo de cigarros, causador de câncer de pulmão e outros tipos; pó de urânio, causador do câncer de pulmão (Jorde *et al* 2000).

De acordo com comparações epidemiológicas entre populações com estilos de vida diferentes, observou-se que tipos de câncer tem frequências diferentes em populações diferentes. Por exemplo, o câncer de mama prevalece entre europeus e norte-americanas, e é raro em mulheres de países desenvolvidos (Jorde *et al* 2000).

## **8. Tipos de fatores oncogênicos**

Os fatores que desencadeiam a tumorigênese são diversos podendo ser agrupados em quatro grupos etiopatogênicos: vírus oncogênicos, substâncias químicas carcinogênicas, radiações ionizantes oncogênicas e condições genéticas.



### **Vírus oncogênicos**

Existem **vírus passageiros** nos tecidos, como o vírus 5-V40, cuja presença não pode ser considerada causa do tumor de origem viral. Por outro lado, a falha no isolamento de vírus de um tumor, não exclui a etiologia viral, pois existem os chamados **virogênicos**: então, mesmo havendo replicação viral não se pode excluir a possibilidade da existência de virogênicos, que podem ser ativados a vírus que se replicam. A ativação do virogênio pode ocorrer por diversas causas: causa mecânica repetitiva, efeito de radioatividade, ação de substâncias químicas, ou interação de outros vírus, os **vírus auxiliares** (Douglas 2000).

Esses fatores podem agir completando o genômio ou **genoma viral**, que quando age como fator indutor, determina a formação de um tumor que pode ser benigno ou maligno. O vírus que apresenta essas propriedades é denominado **vírus oncogênico** propriamente dito (Douglas 2000).

O vírus oncogênico diferencia-se em dois tipos: **vírus-RNA** e **vírus-DNA**. Na espécie humana tem sido detectada em diversos tipos de tumores a presença do vírus, pressupondo-se que estes seriam os fatores etiopatogênicos desses tumores (Douglas 2000).

### **Substâncias químicas oncogênicas**

As substâncias químicas que produzem carcinoma, tanto experimentalmente como espontaneamente na espécie humana, são denominadas **carcinogênicas**. Estas substâncias podem ser **exógenas** (provém de fora do organismo) ou **endógenas** (são produzidas no próprio organismo). Ambos os grupos tem em comum a estrutura química, conhecida como **hidrocarbonos aromáticos policíclicos**, que apresentam uma estrutura básica, o **fenantreno**, composto por três anéis benzênicos, que apresenta potente ação tumoral, quando utilizado localmente (Douglas 2000).

Certas substâncias endógenas têm como núcleo estrutural o fenantreno; entre elas o colesterol, os hormônios esteroidais e seus derivados. O depósito de **cristais** de hidrato de colesterol produz uma baixa incidência de sarcoma; mas

pela implantação de discos de tamanho suficiente, produzem-se sarcomas adjacentes. Geralmente estes tumores não estão associados ao agente químico mas ao estado físico cristalino, caracterizando a carcinogênese por **superfície de estado sólido**. Quando o **colesterol- $\alpha$ -óxido** é injetado com veículo aquoso, age como carcinogênico em vários tecidos, principalmente no tecido celular subcutâneo e intratesticular (Douglas 2000).

Em relação aos **hormônios esteroidais**, especialmente os **hormônios sexuais**, apresentam como estrutura básica o pentano-peridro-fenantreno. O **estrógeno** exógeno, quando aplicado, produz câncer em órgãos de diversos tecidos que possuem receptores específicos para estrógenos. O mesmo ocorre com a **progesterona** que injetada em altas doses, pode produzir tumores ovarianos de células granulosas e da glândula mamária, principalmente quando combinado com estrógenos. A **testosterona** exógena também provoca tumores ligados a estruturas sexuais, como a próstata (Douglas 2000).

Os hormônios sexuais, podem agir como inibidores da repressão de DNA e determinar maior atividade proliferativa de tecidos que possuam os receptores citoplasmáticos adequados para a ação de esteróides, isto ocorre quando, os mesmos, apresentam o núcleo fenantreno oncogênico e a superfície de estado sólido carcinogênica. Portanto, quando aumenta a população proliferativa nos órgãos-alvo, por ação desses hormônios, pode-se desencadear hiperplasia ou tumorações benignas; entretanto, podem induzir a formação genética de RNA e proteínas alheias, determinando a formação do carcinoma (Douglas 2000).

Pode-se dizer que, os hormônios esteroidais facilitariam ou ativariam virogênios teciduais. Os hormônios sexuais podem interferir nos processos de eliminação de células da população tumoral, nos processos imunitários. Os estrógenos atuam como imunossupressores, já a progesterona age como estimulante da imunidade (Douglas 2000).

### **Radiações ionizantes**

As radiações ionizantes podem agir como indutores, inibindo a repressão do DNA e determinando a eclosão de uma população proliferativa anteriormente

reprimida. A geração de células neoplásicas com características funcionais diferentes apresenta fenômeno de malignidade (Douglas 2000).

As radiações podem ativar **virogênios** de modo que o novo genômio viral se comporte como fator de mutação celular. As radiações ionizantes podem agir nos ramos do DNA nuclear, provocando alterações gênicas (Douglas 2000).

### **Condições genéticas**

A presença de genes alterados na concepção pode dar lugar a genomas diversos que constituem aberrações ou transtornos patológicos; ou determinar condições que permitam o desenvolvimento de tumores (Douglas 2000).

Os genes podem se apresentar involucrados na oncogênese de dois modos distintos: uma é à **probabilidade** de desenvolver tumores e a outra são **mecanismos mutacionais** que alteram os genes presentes nas células (Douglas 2000).

As condições genéticas que facilitam o desenvolvimento do tumor podem estar ligadas a diferentes suscetibilidades que podem dar lugar ao desenvolvimento do tumor, isso ocorre quando é afetado o metabolismo dos oncogênios, ou afetar a capacidade reparativa de alterações gênicas produzidas ao acaso, ou alterar a regulação do crescimento, ou afetar o reconhecimento antigênico pelo sistema imune, pelo qual as células neoplásicas escapam da vigilância imunológica (Douglas 2000).

## **9. Genes do câncer**

### **• Controle genético do crescimento e diferenciação celular**

Um componente de regulação celular é mediado por sinais externos que chegam às células pelos fatores de crescimento polipeptídicos produzidos em outras células. Cada fator de crescimento interage com um receptor de fator de crescimento específico situado na superfície da célula. A ligação de um fator de crescimento ativa o receptor, disparando moléculas que enviam mensagens para o

núcleo da célula em um processo conhecido como **transdução de sinal**. As moléculas tradutoras destes sinais incluem **cinases protéicas** que podem alterar a atividade de proteínas alvo marcando-as no sítio específico com uma molécula de fosfato (fosforilação). O estágio final da transdução de sinal é a regulação da transcrição de DNA no núcleo. Os componentes da transdução de sinal interagem com fatores de transcrição nuclear que regulam atividade de genes específicos cujos produtos protéicos influenciam o crescimento celular e a proliferação (Jorde *et al* 2000).

Cada célula é bombardeada por mensagens químicas, processando-as e avaliando-as. O processamento da mensagem é orientado por pontos nas vias de transdução de sinais que recebem mensagens de várias fontes e dão respostas integradas. Após várias etapas de multiplicação celular, as células recebem sinais que determinam a interrupção do crescimento e o início da diferenciação das células especializadas. Os sinais são traduzidos para o núcleo da célula receptora. Alterando-se os padrões de transcrição entre genes que controlam as etapas do ciclo celular, eles reprimem genes que promovem a multiplicação celular e induzem genes que inibem a entrada no ciclo de multiplicação celular (Jorde *et al* 2000).

Uma célula cancerosa pode emergir de uma população de células em crescimento pelo acúmulo de mutações nestes genes reguladores. Estas células podem falhar em responder a sinais de diferenciação e continuar se multiplicando ao invés de diferenciar-se. Os cânceres resultam de um processo progressivo de eventos que aumentam a desregulação dentro de uma linhagem celular. Outras mudanças dão a capacidade de invadir tecidos adjacentes a formar metástases. De acordo com o **conceito multievento da carcinogênese**, existe a necessidade de mais de uma mutação para que o tumor se desenvolva. (Jorde *et al* 2000).

## **10. Principais classes de genes do câncer**

Um genoma inteiro é constituído por duas classes de genes, cada uma com papéis significativos no desencadeamento do câncer. Esses genes são os *proto-oncogenes*, que regulam o crescimento celular e diferenciação normais, e os *genes*

*de supressão tumoral (ou antioncogenes)*, que regulam o crescimento anormal, inibindo-o.

### # Genes supressores tumorais

Os genes de supressão tumoral ou genes supressores de tumor são genes recessivos no nível celular e tem a função de reprimir a divisão, como uma maneira de controlar esta divisão. Mas a sua função pode ser perdida ou alterada por deleção ou mutação pontual, contribuindo para o desenvolvimento do câncer. A perda das proteínas supressoras desregula o crescimento celular, levando a formação de tumores (Borges-Osório 2001).

Como exemplo de inativação do gene supressor tumoral temos o retinoblastoma, tumor que surge no início da vida e provoca a morte, quando não tratado. Sua herança é autossômica dominante, mas na maioria das vezes esporádica. Em 70% dos casos os indivíduos que apresentam a forma hereditária tem tumor bilateral, de início precoce e alta incidência de outros tumores (Borges-Osório 2001).

A idade da manifestação, lateralidade e transmissão familiar, foram características que levaram Alfred Knudson a propor o **modelo do gene de supressão tumoral** e a **hipótese de dois eventos da carcinogênese**. De acordo com essa hipótese, a alteração maligna requer duas mutações: uma **germinativa** e outra **somática**. Os indivíduos que herdam o gene do retinoblastoma, de forma hereditária, tem a mutação germinativa em um dos alelos desse gene em todas as suas células, mas o tumor só se inicia quando ocorre uma segunda mutação no outro alelo, em uma das células da retina. Já nas pessoas que não apresentam a mutação germinativa, é necessário que ocorram duas mutações somáticas na mesma célula da retina, caracterizando a forma esporádica ou não-hereditária, que é rara (Borges-Osório 2001).

O loco RB1 (retinoblastoma) situa-se próximo ao da esterase D, no braço longo do cromossomo 13 (13q14) o que gerou um avanço nas pesquisas sobre a natureza das mutações envolvidas. Em pacientes heterozigotos para esterase D em células somáticas, o tumor continha apenas o cromossomo mutante e nenhuma

esterase D. Isto pode ter ocorrido pela **perda ou deleção do cromossomo 13 normal**, ou pela **perda do cromossomo 13 normal seguida de duplicação do 13 mutante**, ou pode ocorrer o **crossing-over somático** (recombinação mitótica) ou **mutação independente** no loco (Borges-Osório 2001).

Portanto, o que parecia ser uma mutação dominante no nível familiar ou individual (os heterozigotos via de regra desenvolvem a doença) é um evento recessivo no nível celular (células heterozigotas não formam tumores) (Borges-Osório 2001).

Outro tumor desencadeado pela perda da supressão tumoral é o **tumor de Wilms** (câncer renal infantil). Quando o gene que faz cessar as mitoses nos túbulos renais está ausente, surge o tumor, pois as mitoses não cessam. Após o nascimento, o rim da criança continua com sucessivas divisões como se ainda estivesse no período fetal, desenvolvendo assim um tumor. Nesta doença o padrão de transmissão familiar é autossômico dominante, mas a nível celular é autossômica recessiva. Além disso, os afetados podem apresentar aniridia (ausência da íris), anomalias geniturinárias e retardo mental. Apenas uma deleção heterozigota 11p13 não é suficiente para o desenvolvimento do tumor, que exige um segundo evento genético, que pode ser uma mutação pontual, uma deleção no cromossomo homólogo ou uma recombinação mitótica (Borges-Osório 2001).

Nas formas genéticas, pelo menos uma alteração somática adicional deve ocorrer para que o tumor se desenvolva; mas não-genéticas, são necessárias duas alterações somáticas numa célula, para a malignização (Borges-Osório 2001).

O gene TP53, também é um gene de supressão tumoral, quando alterado ou deletado causa uma grande variedade de tumores. O gene TP53, codifica um fator de transcrição, denominado p53, que interfere no ciclo celular, interrompendo-o na fase G<sub>1</sub> e regulando a entrada das células em apoptose. Nesta fase, a célula deve corrigir os erros de replicação do DNA, e caso sejam irreparáveis interromper a divisão. Se uma célula perde o gene TP53 ou se esse gene sofrer mutação e não funcionar adequadamente, a célula pode se tornar cancerosa. A localização dos tipos de mutações – transcrição (troca de uma purina por outra purina ou de uma pirimidina por outra pirimidina) ou transversão (troca

de uma purina por uma pirimidina ou vice-versa) – diferem nos diversos tipos de tumores (Borges-Osório 2001).

As mutações no gene TP53 podem ser ocasionadas por algum desencadeante ambiental, ou seja, vírus, toxinas ou radiações, levando ao desenvolvimento de diversos tipos de câncer (Borges-Osório 2001).

### # Produtos dos genes de supressão tumoral

Além da proteína pRb, existe o TP15 e o TP16, cujos produtos bloqueiam a atividade de ciclinas e quinases dependentes de ciclinas, impedindo o avanço da célula da fase G<sub>1</sub> para a fase S do ciclo celular. O produto do gene NF1, restringe a proliferação celular bloqueando o fluxo de sinais do circuito estimulador do crescimento. Esta molécula age na proteína *ras* antes que a mesma possa emitir suas diretivas promotoras do crescimento (Borges-Osório 2001).

Outra proteína, que está sob o controle da proteína p53, é a proteína supressora tumoral p21 que age no ciclo celular inibindo as quinases dependentes de ciclinas (Borges-Osório 2001).

### # Oncogenes

Os proto-oncogenes são genes celulares normais que controlam o crescimento celular e a diferenciação do organismo. Sob certas circunstâncias podem transformar-se em **oncogenes**, que são **genes dominantes** no nível celular que codificam proteínas estimuladoras do crescimento, que contribuem para o descontrole da divisão celular e o fenótipo maligno da célula.

A maioria dos oncogenes (“genes do câncer”) se origina a partir de proto-oncogenes, que são genes com quatro reguladores básicos do crescimento celular normal: fatores de crescimento; receptores de fatores de crescimento; moléculas transdutoras de sinal e fatores de transcrição nuclear. A partir do momento que ocorre uma mutação em um proto-oncogene, ele se torna um oncogene, ou seja, um gene cujo produto ativo pode levar a um crescimento celular desregulado, e à diferenciação (Borges-Osório 2001).

Os oncogenes são dominantes em nível celular, isto é, é necessária apenas uma única cópia de um oncogene mutado para contribuir o processo multietapas de progressão tumoral. Os oncogenes são ativados por mutações de ganho de função. Embora os oncogenes sejam encontrados em tumores esporádicos, as mutações oncogênicas de linhagem germinativa que causam síndromes de câncer herdado são incomuns. São utilizadas três abordagens para identificar oncogenes específicos: definição retroviral, experimentos de transfecção e mapeamento em tumores (Borges-Osório 2001).

- **Retrovírus**

Os retrovírus são um tipo de vírus RNA capazes de utilizar a transcriptase reversa para transcrever RNA em DNA. Com isso, o genoma de RNA do retrovírus pode ser convertido em DNA, e ser inserido em um cromossomo de uma célula hospedeira. Estes retrovírus portam versões alteradas de genes promotores de crescimento nas células. No primeiro ciclo de infecção, um retrovírus pode ter incorporado um oncogene mutante do genoma de sua hospedeira. Quando um retrovírus invade uma nova célula, ele pode transferir o oncogene para o genoma da nova hospedeira, transformando a célula (Borges-Osório 2001).

Vários produtos gênicos que recebem e interpretam sinais extracelulares de crescimento ou diferenciação foram identificados por oncogenes levados por retrovírus transformantes (Borges-Osório 2001).

- **Experimento de transfecção**

A identificação de genes celulares envolvidos com a carcinogênese se confirmou a partir de experimentos através da transferência de proto-oncogenes celulares de células tumorais para células não tumorais – transfecção, causando a transformação das receptoras (Borges-Osório 2001).

A caracterização do produto protéico normal *ras* (proto-oncogene) revelou um mecanismo importante de regulação da transdução de sinal. O produto protéico normal *ras* interage com co-fatores nucleotídicos guanina. A proteína *ras* faz um ciclo entre uma forma ativa ligada ao trifosfato de guanosina (**GTP**) e uma



forma inativa ligada ao difosfato de guanosina (**GDP**). Como consequência temos uma proteína *ras* incapaz de mudar da forma GTP ativa, que estimula o crescimento, para a forma GDP inativa (Borges-Osório 2001).

- Mapeamento de tumores

Alguns oncogenes foram identificados devido à associação de translocações cromossômicas com tumores humanos. Como exemplo temos o cromossomo *Philadelphia*, no qual uma translocação entre os cromossomos 9 e 22 ativa o proto-oncogene *abl*, produzindo a leucemia mielóide crônica (Borges-Osório 2001).

### # Produtos dos oncogenes

Os produtos dos oncogenes têm se assemelhado aos produtos de genes normais, como os fatores de crescimento e seus receptores, substâncias que realizam a transdução de sinais e enzimas a ele associadas. Nas células normais, tais fatores regulam o crescimento celular, agindo sobre as células-alvo por meio de ligação a receptores específicos localizados na superfície celular (Borges-Osório 2001).

Determinados produtos oncogênicos parecem restritos ao citoplasma celular e outros ao núcleo. O produto do oncogene *sis* é semelhante a uma subunidade do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), substância que atua como estímulo ao crescimento e divisão celular. Outra classe de oncogenes assemelha-se aos genes para receptores desses fatores de crescimento, como o oncogene *erb-B1*, que corresponde ao gene para receptor de crescimento epidérmico (EGFR). Existe o oncogene que atua na transdução de sinal entre os receptores de membrana e o núcleo, como o *ras* (Borges-Osório 2001).

Certos oncogenes, como o *myc* e o *fos*, codificam proteínas localizadas no núcleo, e envolvidas na regulação da replicação ou da transcrição do DNA. Qualquer uma dessas pode ser ativada e a desconexão de sinais para o crescimento pode causar uma neoplasia (Borges-Osório 2001).

As diferentes funções das proteínas oncogênicas sugerem um efeito cascata: o primeiro oncogene pode controlar a liberação dos fatores de crescimento; o segundo a disponibilidade de receptores; o terceiro um sinal interno disparado pelo receptor e o quarto a replicação ou a transcrição do DNA. Uma célula normal, após cumprir seu ciclo, torna-se continuamente estimulada a proliferar, quando for ativada por um fator de crescimento e seu receptor (Borges-Osório 2001).

## **11. Identificação de genes de câncer herdados**

Existem dois caminhos para o mapeamento inicial de genes tumorais. A via primária é pelo mapeamento de ligação em famílias, onde o padrão de herança do fenótipo canceroso define a transmissão genética de um alelo alterado. O segmento cromossômico portador desta mutação pode ser identificado por ligação com marcadores polimórficos (Jorde *et al* 2000).

A segunda base para o mapeamento usa as freqüentes perdas cromossômicas associadas a genes supressores tumorais revelados. A mutação geneticamente transmitida é um alelo recessivo em nível celular, não revelando seu fenótipo tumoral a menos que ambas as cópias normais do gene sejam perdidas. Em geral um alelo mutante herdado é desmascarado no tumor por uma deleção de parte ou de todo o cromossomo homólogo portador do alelo normal (Jorde *et al* 2000).

As regiões cromossômicas deletadas em tumores são destacadas examinando-se uma série de polimorfismos marcadores ligados na região, determinando quais dos marcadores heterozigotos no DNA constituinte do paciente tornaram-se homozigotos no DNA tumoral. Esta perda de heterozigose no DNA tumoral indica que o gene supressor tumoral normal foi perdido, deixando somente a cópia anormal do gene supressor tumoral (Jorde *et al* 2000).

### **• Neurofibromatose Tipo 1**

A evidência inicial de mapeamento do gene de neurofibromatose tipo 1 (NF1) no cromossomo 17 veio de estudos de ligação em famílias. Foram

descobertas translocações cromossômicas nos cariótipos de dois pacientes não aparentados com neurofibromatose, cada um com um ponto de quebra no cromossomo 17p, em um local indistinguível da localização de mapa do gene NF1. Estas translocações foram supostas como tendo causado neurofibromatose nestas pessoas por perturbarem o gene NF1 (Jorde *et al* 2000).

A sequência de nucleotídeos do gene NF1 deu um indício inicial quanto à função quando sua sequência prevista de aminoácidos foi comparada às sequências de aminoácidos de produtos gênicos encontrados em banco de dados. Semelhanças ampliadas com a proteína ativadora de GTPase de mamíferos (GAP), tem como finalidade aumentar a taxa de hidrólise de GTP ligado à proteína ras, que é um componente importante do sinal de transdução, e tem a função de transmitir sinais de crescimento positivo em sua forma ativa (Jorde *et al* 2000).

- **Gene p53**

As mutações no gene p53 ocorrem em mais de 50 tipos diferentes de tumores. O p53 é ativado em resposta a sinais de danos celulares e codifica um fator de transcrição que interage com pelo menos seis outros genes; isto pára o ciclo celular na fase G1, antes que ocorra a replicação do DNA na fase S, dando tempo para que ocorra o reparo do DNA danificado. Uma resposta alternativa de p53 a um DNA danificado é induzir a morte celular programada (apoptose). Quando o p53 está mutado, as células com DNA danificado escapam tanto do reparo quanto da destruição, e a replicação continuada do DNA danificado pode levar à formação de um tumor (Jorde *et al* 2000).

O p53 é considerado um gene supressor tumoral e as mutações levam a perda de função. Algumas mutações do p53 podem ter efeito negativo dominante, no qual o produto protéico do alelo mutado interage e inativa o produto protéico do alelo normal, induzindo a transformação celular. Assim estas mutações podem produzir um tumor quando presentes em uma única cópia (Jorde *et al* 2000).

As substâncias carcinogênicas podem induzir mutações específicas em p53, com isso o exame do tipo de mutação em p53 visto em um tumor pode fornecer indícios para a identificação do agente causador da carcinogênese.

O p53 tem importância médica segundo dois aspectos. Primeiro, a presença de mutações p53 em tumores, especialmente os de cólon e de mama, indica um câncer muito agressivo com poucas chances de sobrevivência. Segundo, o p53 é importante na prevenção de tumor. A inserção de um gene p53 normal em células tumorais resulta em uma diminuição na tumorigênese; sugerindo que a inserção de p53 normal em tumores de pacientes com câncer usando abordagens de terapia gênica pode tornar-se uma forma de tratamento do câncer (Jorde *et al* 2000).

- **Gene de polipose familiar**

A polipose familiar (polipose adenomatosa do colo, ou APC) é caracterizada pelo aparecimento precoce de múltiplos adenomas, ou pólipos, no cólon. Os adenomas colônicos são hoje compreendidos como os precursores do câncer do cólon. Os adenomas múltiplos do paciente com polipose familiar apresentam graves riscos de malignidade precoce (Jorde *et al* 2000).

As mutações no gene APC foram detectadas em mais de 85% dos tumores de cólon e indicam que o gene herdado é importante no desenvolvimento da forma esporádica do câncer. Um segundo gene nesta região, o MCC, se encontra mutado nos tumores do cólon (Jorde *et al* 2000).

O gene APC codifica um produto protéico que não se assemelha com as proteínas conhecidas. O produto protéico de APC pode modular os níveis de  $\beta$ -catenina, uma molécula envolvida na adesão celular e nos complexos de transcrição nucleares.

As análises de heredogramas sugerem que pode haver alelos comuns que predispoem os portadores ao desenvolvimento de um ou mais pólipos, que podem aparecer tardiamente na vida. Se tais alelos existirem, podem definir uma parcela da população como predisposta ao câncer de cólon (Jorde *et al* 2000).

- **Os genes do câncer de cólon não polipose hereditários**

O câncer de cólon não polipose hereditário (HNPCC), uma segunda forma de câncer de cólon herdado, contribui com 1 a 5% de todos os casos de câncer colorretal. Este tipo de câncer apresenta um pequeno número de pólipos e uma

alta penetrância. Quatro genes foram identificados nos quais as mutações podem produzir HNPCC.: as mutações nos genes MSH2, MLH1, PMS1 e PMS2 (Jorde *et al* 2000).

A taxa aumentada de mutações resulta na indução de mutações em vários genes reguladores celulares, levando a um aumento na frequência de câncer. A identificação e análise funcional destes genes apóia a atividade de mutações genéticas na carcinogênese e demonstra uma nova via definida de câncer, baseada na hipermutabilidade e não na desregulação do crescimento celular (Jorde *et al* 2000).

- Genes de câncer de mama herdados: BRCA1 e BRCA2

A maioria dos cânceres de mama herdados são causados pelos genes BRCA1 e BRCA2 que não compartilham uma similaridade significativa de sequência de DNA, mas ambos os genes codificam fatores de transcrição. Os produtos protéicos de ambos interagem direta ou indiretamente com RAD51, uma proteína envolvida no reparo de quebras bifilamentares no DNA. Os dois genes participam de uma via de reparo de DNA, e sua inativação contribui para a instabilidade genômica (Jorde *et al* 2000).

- p16 e melanoma familiar

A incidência de melanoma tem aumentado devido ao aumento da exposição à irradiação ultravioleta. A análise de ligação nas famílias e os estudos de perda de heterozigose em células tumorais de melanoma mapearam um gene para melanoma familiar no braço curto do cromossomo 9. A subsequente clonagem posicional e análise de mutação levaram à identificação do gene p16 como uma causa de melanoma familiar. Este gene codifica um inibidor de cinase dependente da ciclina que interage negativamente com uma cinase dependente de ciclina que fosforila e reduz a proteína pRb. Como pRb atua como um freio do ciclo celular, as mutações de perda de função no gene supressor tumoral p16 resultam em falta de controle do ciclo celular que pode produzir melanomas (Jorde *et al* 2000).

As mutações no gene que codifica CDK4 podem resultar em melanoma. Estas mutações de ganho de função convertem a cinase dependente de ciclina de um proto-oncogene em um oncogene ativado. A CDK4 ativada reduz pRb, resultando na falta de controle do ciclo celular e formação de tumor (Jorde *et al* 2000).

- **Proto-oncogene RET e a neoplasia endócrina múltipla**

O gene RET codifica um receptor de tirosina cinase que está envolvido na migração celular da crista neural embrionária. As mutações de perda de função em RET podem produzir a doença de Hirschsprung. As mutações de ganho de função no mesmo gene podem produzir qualquer uma das três síndromes de câncer herdado, dependendo do tipo e da localização da mutação:

- (1) Neoplasia endócrina múltipla 2A – MEN2A, caracterizada por carcinoma tireoideanos medulares, hiperplasia paratireoideana e feocromocitoma (tumor supra-renal);
- (2) Neoplasia endócrina múltipla 2B – MEN2B, similar a MEN2A, mas sem hiperplasia paratireoideana, incluindo neuromas múltiplos de mucosa;
- (3) Carcinoma tiroideano medular familiar.

Mutações de ganho de função em RET resultam em atividade excessiva de tirosina cinase e aumento de sinal de transdução levando a proliferação celular e câncer (Jorde *et al* 2000).

Atualmente, RET, CDK4 e o gene MET são os únicos proto-oncogenes conhecidos nos quais as mutações na linhagem germinativa podem levar a síndromes de câncer herdado. As alterações somáticas de RET podem produzir o tipo mais comum de tumor tiroideano, o carcinoma tiroideano papilar. As mutações de perda de função neste gene produzem defeitos no desenvolvimento embrionário do intestino, enquanto que as mutações de ganho de função resultam no aumento do sinal de transdução e várias formas de neoplasias endócrinas (Jorde *et al* 2000).

## 12. Mecanismos de ativação dos proto-oncogenes

a) Mutação pontual: como exemplo temos o proto-oncogene *ras*, que pode transformar-se em um oncogene por apenas uma substituição de base: GGC→GTC, acarretando a troca do 12º aminoácido, a glicina, por valina, causando carcinoma de bexiga. A substituição da glicina por qualquer outro aminoácido ativam a capacidade oncogênica de *ras*. As mutações dos proto-oncogenes podem ser induzidas por agentes carcinogênicos físicos ou químicos, atuando assim os fatores de risco (Borges-Osório 2001).

b) Amplificação gênica: aumento do número de cópias dos proto-oncogenes acarretando a uma superexpressão de seus produtos.

A amplificação de oncogenes específicos parece ser característica de certos tumores e vista em grande frequência na família gênica *myc*.

Por exemplo, o oncogene *N-myc* está amplificado em aproximadamente 30% dos neuroblastomas, tumor comum na infância, elevando-se para 50% dos tumores, nos estágios mais avançados e associando-se ao mau prognóstico. a amplificação dos proto-oncogenes *C-neu* ou *erb-B2* é comum em 20% dos carcinomas de mama, correlacionando-se com fatores prognósticos estabelecidos, como: estado de nodo linfático, receptores para estrógeno e progestógeno, tamanho e estágio histórico do tumor (Borges-Osório 2001).

c) Translocação cromossômica: leva a superexpressão de um proto-oncogene ou um gene quimérico, conhecido, devido ao seu produto, por proteínas de fusão: essas alterações cromossômicas resulta em rearranjos que envolvem o proto-oncogene ou lhe são adjacentes. As translocações cromossômicas podem acarretar novos genes quiméricos (Borges-Osório 2001).

Um exemplo de ativação oncogênica por translocação cromossômica é o cromossomo *Philadelphia* (Ph<sup>1</sup>). Essa translocação resulta na criação de um gene único, quimérico, que desempenha um papel na patogênese, da leucemia mielóide crônica. A translocação promove a fusão do proto-oncogene *abl*, localizado no cromossomo 9q34, com o gene *bcr*, situado no cromossomo 22q11. A proteína

quimérica resultante *BCR-ABL* mantém a atividade de proteíno-quinase do gene *abl*, mas seu padrão de expressão está fusionado. A expressão aberrante dessa proteína alterada *ABL* parece ser o fator causal no desenvolvimento da leucemia mielóide crônica (Borges-Osório 2001).

d) Ativação retroviral: os retrovírus (vírus cujo material genético é o RNA) são capazes de transcrever o RNA em DNA, utilizando a enzima transcriptase reversa. Com isso, os retrovírus podem inserir seus genes no DNA de uma célula hospedeira. Os retrovírus levam para as células versões alteradas de genes promotores do crescimento celular. No ciclo de infecção, os mesmos adquirem um oncogene na infecção da célula animal. O vírus capta uma sequência do genoma celular do hospedeiro, que inclui um oncogene e o integra ao seu próprio genoma viral. Ao invadir uma nova célula, o retrovírus transfere esse oncogene para o genoma do novo hospedeiro, transformando a célula (Borges-Osório 2001).

### **13. Neoplasias de herança monogênica**

A maioria das doenças transmissão monogênica predis põem ao câncer. Grande parte das neoplasias mostra heranças mendelianas típicas, autossômicas dominantes ou recessivas; apesar de terem a incidência aumentada, em certas famílias, não evidenciam a transmissão monogênica. Pode-se explicar de duas maneiras:

(a) O início do câncer hereditário na meia-idade, quando os indivíduos predispostos geneticamente já faleceram por outras causas;

(b) Na mesma família, a presença simultânea de um câncer hereditário e um não-hereditário.

O câncer hereditário pode ser determinado segundo algumas características: os mesmos tipos de câncer tendem a ocorrer nos parentes próximos dos probandos, início precoce, aproximadamente 20 anos antes do início das neoplasias esporádicas histologicamente iguais, origem multicêntrica e ocorrência bilateral em órgãos pares (Borges-Osório 2001).



## **14. Neoplasias de herança multifatorial**

Nos cânceres de mama, colorretal, pulmão e leucemias, os mais comuns, um pequeno grupo apresenta uma síndrome de câncer hereditário, onde um gene dominante predispõe a neoplasia de vários órgãos. Esse grupo inclui as “famílias cancerosas” (Borges-Osório 2001).

Cada tipo de câncer tem um pequeno grupo que se adapta ao padrão de um gene principal que predispõe ao câncer do mesmo tipo. Um grupo maior sofre influência ambiental, pois vem crescendo a quantidade de substâncias químicas, agentes físicos e profissões associadas ao aumento da frequência de câncer (Borges-Osório 2001).

### Câncer de mama

Grande parte dos casos de câncer de mama hereditário resulta de mutações germinativas nos genes supressores de tumor BRCA1 e BRCA2; as mulheres que herdam alelos mutantes de BRCA1 apresentam frequência elevada de câncer ovariano, além do câncer de mama (Borges-Osório 2001).

### Câncer de pulmão

O principal fator ambiental que predispõe esse tipo de câncer é o tabagismo, mas existe um polimorfismo genético associado à suscetibilidade do câncer de pulmão. O que ocorre é que a enzima microssômica induzível, a aril-hidrocarbono-hidroxilase está envolvida no metabolismo de hidrocarbonetos policíclicos, que os converte para a forma apóxico, que é carcinogênica. No entanto, o que varia geneticamente é a intensidade de indução.

Os pacientes com carcinoma broncogênico apresentam alta indução, isto sugere que os indivíduos com enzimas de fácil indução convertem mais rapidamente os hidrocarbonetos de fumo em formas carcinogênicas (Borges-Osório 2001).

### Leucemias

São neoplasias do tecido hematopoiético, com acúmulo ou multiplicação irregular de células leucêmicas, originadas de uma linhagem celular pluripotente, que substituem progressivamente as normais e se infiltram nos tecidos. Dependendo do tecido atingido e da evolução clínica, podemos diferenciar quatro grupos de leucemias:

- 1- Leucemia mielóide aguda (LMA)
- 2- Leucemia mielóide crônica (LMC)
- 3- Leucemia linfóide aguda (LLA)
- 4- Leucemia linfóide crônica (LLC) (Borges-Osório 2001).

### **15. Neoplasias e alterações cromossômicas**

As alterações cromossômicas encontradas nas neoplasias podem ser **inespecíficas** (generalizadas), como quebras e rearranjos observados nas síndromes com deficiência de reparo do DNA, e alguns tipos de aneuploidia, vistos nas pré-leucemias, ou **específicas** para determinados tipos de tumores.

Nas **leucemias** e nos **linfomas** tais alterações consistem de **translocações recíprocas balanceadas**.

Algumas trissomias também predisõem ao câncer. Na trissomia do cromossomo 21 (Síndrome de Down), o risco de leucemia está aumentado 30 vezes em relação ao risco para uma população geral. Já na Síndrome de Klinefelter (47, XXY), há risco de câncer de mama (Borges-Osório 2001).

Na maioria dos linfomas e leucemias, uma alteração cromossômica específica (primária) na neoplasia humana seja responsável, e/ou necessária para o desenvolvimento de transformação maligna. Esta alteração primária pode ser seguida por mudanças cromossômicas secundárias, que são importantes na evolução das doenças. Elas ativam os oncogenes não envolvidos no primeiro evento cromossômico e resultam em uma cascata de ativações oncogênicas transitórias ou permanentes, sendo responsáveis pela progressão do tumor e metástases (Gioglio 2000).

Nos tumores sólidos, as alterações cromossômicas mais freqüentes são as deleções. Além destas, são encontradas também translocações cromossômicas constantes e nos tumores mistos foram observadas translocações.

As alterações encontradas nas neoplasias são as **regiões coradas homogeneamente** (segmentos de DNA amplificados visíveis em células tumorais metafásicas inseridos em um dos cromossomos) e os **duplos-diminutos** (pequenos fragmentos distribuídos entre os cromossomos). As regiões de coloração homogênea e os duplos-diminutos são freqüentes em células cancerosas, mas raros em células normais (Borges-Osório 2001).

## 16. Neoplasia e vírus

A carcinogênese humana causada por vírus é específica e restrita.

Existe dois tipos de **vírus de DNA** que são oncogênicos na espécie humana: o **vírus Epstein-Barr (EBV)** e o **vírus da hepatite B (HBV)**.

O EBV é um herpes-vírus que infecta as células B e causa mononucleose infecciosa, associando-se ao linfoma de Burkitt e ao carcinoma nasofaríngeo.

O HBV é associado ao carcinoma hepatocelular primário, freqüente tumor de fígado.

O **vírus de RNA**, também é encontrado no homem. Alguns como o **vírus do sarcoma de Rous (RSV)**, está entre os mais potentes carcinógenos. Seu genoma possui quatro genes numa sequência codificadora única (sem íntrons). São eles:

- *gag*, que codifica a proteína do capsídeo viral;
- *pol*, que codifica a transcriptase reversa;
- *env*, que codifica as pontas proteínicas do envelope viral;
- oncogene *src* (sarcoma), que codifica a proteína-quinase, ligada à membrana (Borges-Osório 2001).

O genoma viral carrega seu próprio promotor que produz grandes quantidades dos produtos virais. Retrovírus que possuem oncogenes transformam as células infectadas, enquanto os que não apresentam as transformam mais lentamente. A capacidade desses vírus não-oncogênicos transformarem as células

se explica pela inserção de seqüências reguladoras, promotoras ou amplificadoras próximas aos proto-oncogenes do hospedeiro (Borges-Osório 2001).

As retrovíroses humanas são três:

- HTLV-I (vírus linfotrópico para as células humanas): causa um tipo de leucemia incomum.
- HTLV-II: responsável pela leucemia linfocítica.
- HTLV-III: denominado HIV, causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

Os três vírus possuem um gene, o *tat*, cujo produto controla a replicação viral. A interação dos genomas retrovirais no genoma do hospedeiro se dá ao acaso, ocorrendo em qualquer sítio. Portanto, a célula leucêmica de uma pessoa infectada é diferenciada em cada indivíduo (Borges-Osório 2001).

## **17. Sistemas de defesa do organismo humano**

No organismo existem sistemas de defesa que tem a finalidade de evitar a divisão celular descontrolada.

### **# Apoptose, morte celular programada ou suicídio celular**

Quando a célula apresenta algum componente danificado ou algum de seus sítios de controle está desregulado, a célula entra em apoptose ou morte celular programada. Certos fatores podem desencadear a apoptose, como: danos ao DNA, ativação de um oncogene ou inativação de um gene supressor de tumor. A destruição celular não é benéfica para a célula, mas para o organismo, pois os riscos potenciais para o organismo, por mutações carcinogênicas, são maiores do que a perda de uma célula. Os tumores que afetam os tecidos do organismo humano supostamente surgem de uma célula rara geneticamente anormal, que escapa do programa da apoptose (Borges-Osório 2001).

Para escapar da apoptose as células cancerosas usam vários meios:

- a) Proteína p53: ajudam a desencadear o suicídio celular, a inativação desta proteína, por células tumorais, reduz a probabilidade de eliminação das células com problemas;

b) Proteína da membrana mitocondrial Bcl-2: impede a eficiência da apoptose.

Essa capacidade para escapar da apoptose contribui para a expansão do tumor e aumentar a resistência a terapia.

O tratamento por terapia química ou por radiação danifica em menor grau o DNA. Nas células afetadas, em que o dano não pode ser reparado, ocorre morte celular maciça. Portanto, as células cancerosas capazes de escapar da apoptose responderão menos ao tratamento (Corvelho 2002).

### Ausência de telomerase e encurtamento dos telômeros na divisão celular

Este é um mecanismo que, se encontra na própria célula e tem a função de “contar e limitar o número total de vezes que as células podem se reproduzir”, relacionado com a apoptose. Após um número previsível de duplicações o crescimento pára, momento em que as células são consideradas **senescentes**. Na ocasião apropriada, tais células entram em apoptose. É isso que acontece nas células onde os genes supressores de tumores estão intatos. As células que apresentam esses genes mutantes ou inativados continuam a se dividir, depois que as outras entram em senescência. As sobreviventes atingem um segundo estágio, chamado **crise**, no qual elas morrem em grande número. Uma célula pode escapar da crise e tornar-se imortal multiplicando-se indefinidamente (Naoum 2002).

Os dispositivos celulares que indicam o número de duplicações que a população de células passa são os **telômeros**, segmentos de DNA nas extremidades dos cromossomos que limitam a capacidade de expansão indefinida da célula, devido ao encurtamento a cada ciclo de divisões, e a **inativação** ou **ausência da enzima telomerase**, que tem a função de reconstruir os telômeros após cada ciclo mitótico (Naoum 2002).

Se o sistema de contagem realizado pelos telômeros ocorresse nas células cancerosas, sua proliferação excessiva seria antes que os tumores ficassem muito grandes. Mas este sistema de defesa é avariado, durante o desenvolvimento das células cancerosas, pela ativação do gene que codifica a enzima telomerase. Esta enzima, ausente nas células normais mas presente nas células tumorais, substitui

os segmentos teloméricos podados durante cada ciclo celular. Com isso, ela mantém a integridade dos telômeros e capacita as células a replicarem-se continuamente (Naoum 2002).

A imortalidade celular apresenta alguns problemas: permitem que os tumores cresçam e dá tempo às células pré-cancerosas ou cancerosas para acumularem mutações adicionais que aumentarão a capacidade de se reproduzirem, invadir outros tecidos e formar metástases. Se a telomerase for bloqueada nas células cancerosas, seus telômeros encurtarão de novo sempre que se dividirem, levando a apoptose ou à crise (Naoum 2002).

### Sistema imunológico íntegro

A integridade do sistema imunológico, outro mecanismo de defesa do organismo que, por intermédio de anticorpos e citocinas, combatem as células cancerosas, muitas vezes possuem antígenos específicos, estranhos à bagagem antigênica normal do organismo (Nora & Fraser 1991).

As células T auxiliares (TCD4) produzem citocinas que atacam as células cancerosas e fazem cessar o crescimento do tumor.

As células T citotóxicas (TCD8) atacam as células cancerosas, ligando-se a elas fisicamente, mediante a união de dois peptídeos de superfície que formam os receptores das células T, pelos quais se ligam a antígenos estranhos. Quando uma célula T citotóxica libera uma proteína chamada *perforina*, que perfura a membrana da célula cancerosa. Essa perfuração desequilibra o fluxo de substâncias químicas para dentro e para fora da célula cancerosa, levando-a a morte (Nora & Fraser 1991).

### Sistema íntegro de reparo de DNA

A replicação do DNA é de suma importância pois os genes produzem enzimas polimerases e ligases, que controlam a fidelidade da replicação, por meio das enzimas de reparo e detectam e eliminam qualquer dano ao DNA, substituindo o segmento alterado (Borges-Osório 2001).

O reparo deficiente do DNA causa a instabilidade genômica, caracterizada por mutações generalizadas, quebras cromossômicas e aneuploidias no genoma, que pode comprometer a regulação do ciclo celular, levando à formação de tumores (Borges-Osório 2001).

## **18. Considerações finais**

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer são vírus, radiações e substâncias químicas.

A maioria das substâncias mutagênicas são carcinogênicas. Mas, os agentes carcinogênicos que não são mutagênicos promovem o crescimento de tumores iniciados pelos mutagênicos.

A variabilidade genética que existe entre os indivíduos nas enzimas de reparo de DNA, no controle da vigilância imunológica e na capacidade metabólica de transformar determinadas substâncias em agentes carcinogênicos, são fatores que explicam porque somente algumas pessoas desenvolvem as neoplasias.

Alguns fatores podem diminuir os riscos de desenvolver o câncer como: ingestão freqüente de fibras e vegetais crucíferos (brócolis, couve-flor, espinafre etc.), não fumar, não ingerir álcool ou fazê-lo com moderação, fazer exercícios regularmente, não se tornar sobrepesado ou obeso, limitar a ingestão de lipídios e exposição ao sol, e principalmente reconhecer os sintomas e sinais do câncer com antecedência.

Existem também sinais que devem ser levados em consideração, pois servem de alerta sobre a presença de um tumor: mudanças de hábitos fisiológicos intestinais e renais, hemorragias ou sangramentos inusual, indigestão persistente, dificuldade para engolir, dificuldade de cicatrização, presença de edema ou nódulo, tosse ou rouquidão crônica e alteração na aparência de um sinal ou de uma verruga.

Atualmente laboratórios vêm desenvolvendo drogas e produtos biológicos que combatem as células tumorais. Os inibidores de angiogênese, drogas que impedem a formação de novos vasos sanguíneos, evitando que os tumores recebam oxigênio e nutrientes através do sangue. Um outro tipo de produto são os anticorpos carregados de drogas, que ao serem injetados nos pacientes dirigem-se para os tumores e ligam-se apenas as células cancerosas. Estão sendo desenvolvidas imunoterapias, ou vacinas, que tem a finalidade de avisarem o sistema imunológico do paciente da presença de um tumor, levando à ativação de



células, como os linfócitos citotóxicos, que são capazes de atacar e eliminar as células tumorais.

Anteriormente acreditava-se que o aparecimento de um tumor não acionava o sistema imune por duas razões: a produção pelo próprio tumor de substâncias inibidoras de células imunológicas e a falta de visibilidade do tumor para o sistema imunológico, que não detectaria o problema porque as células não apresentariam antígenos. Hoje, sabe-se que as células tumorais têm antígenos e que estes podem ser usados para a produção de vacinas.

A **célula dendrítica (DC)** vem desempenhando o importante papel de ‘transportador’ e um ‘apresentador’ eficiente para as moléculas imunizantes.

As DCs tem a capacidade de ‘triturar’ e ‘comer’ células cancerosas, ou microrganismos invasores, e migrar para os órgãos do sistema imune, para avisar outras células de defesa. Isso ocorre porque os fragmentos que ficam no interior e depois na superfície das células dendríticas tornam-se potentes antígenos, capazes de acionar outras células do sistema imune para que destruam tumores e microrganismos invasores.

Após serem vacinados com as DCs, pacientes apresentaram algumas respostas imunológicas específicas contra o tumor, como a hipersensibilidade tardia e a ativação de linfócitos citotóxicos em testes laboratoriais.

## 19. Referências bibliográficas

BORGES-OSÓRIO, M. R., ROBINSON, W. M. *Genética Humana*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. p. 278 – 299.

CORVELHO, C. M. *Predisposição genética ao câncer*. Disponível em: [http://www.fleury.com.br/medico/saude\\_da\\_mulher](http://www.fleury.com.br/medico/saude_da_mulher). Acesso em 05 set. 2002.

DOUGLAS, Carlos Roberto. *Pato Fisiologia Geral: mecanismo da doença*. 1.ed. São Paulo: Robe editorial, 2000. p. 1092 – 1126.

GIORGIO, S. Uma célula contra o câncer. *Ciência Hoje*, Brasil, v. 27, n.161, p. 70 – 71. 2000.

JORDE, L. B., CAREY, J. C., BAMSHAD, M. J., WHITE, R. L. *Genética Médica*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 197 – 221.

NAOUM, P. C. *Biologia do câncer*. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/biologiadocancer.htm> . Acesso em 05 set. 2002.

NORA, J. J., FRASER, F. C. *Genética Médica*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 241 – 250.